

USP 5,480,668 対応

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-503206

(43)公表日 平成8年(1996)4月9日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

C 0 7 K 5/075

8318-4H

A 2 3 L 1/236

C 9358-4B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁)

(21)出願番号 特願平6-511787  
 (86)(22)出願日 平成5年(1993)11月10日  
 (85)翻訳文提出日 平成6年(1994)12月22日  
 (86)国際出願番号 PCT/FR93/01103  
 (87)国際公開番号 WO94/11391  
 (87)国際公開日 平成6年(1994)5月26日  
 (31)優先権主張番号 92/13615  
 (32)優先日 1992年11月12日  
 (33)優先権主張国 フランス(FR)

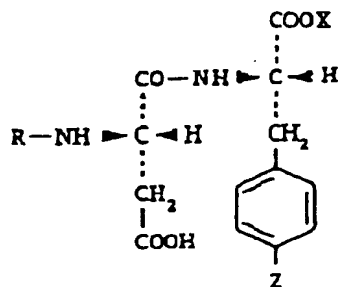
(71)出願人 ノフレ, クロウド  
 フランス国 69003 リヨン クール ア  
 ルベール-トーマス 119  
 (71)出願人 ティンチ, ジャン-マリー  
 フランス国 69680 シャシュウ エンバ  
 ッセ ドゥ ラ ドレラティエール 5  
 (72)発明者 ノフレ, クロウド  
 フランス国 69003 リヨン クール ア  
 ルベール-トーマス 119  
 (72)発明者 ティンチ, ジャン-マリー  
 フランス国 69680 シャシュウ エンバ  
 ッセ ドゥ ラ ドレラティエール 5  
 (74)代理人 弁理士 志賀 正武 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 甘味料として有用な新規化合物、およびその製造方法

(57)【要約】

本発明は、以下に示す化合物



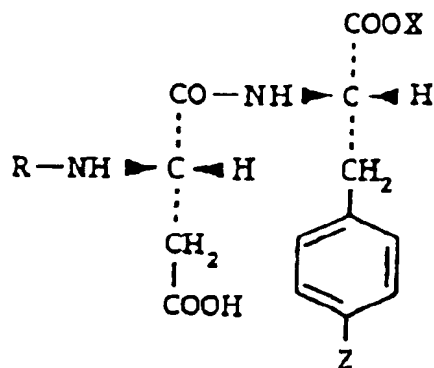
上記式中、Rは、 $\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ 、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、3-フェニルプロピル基、3-メチル-3-フェニルプロピル基、3,3-ジメチルシクロペンチル基、3-メチルシクロヘキシル基、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル基、2-ヒド

ロキシシクロヘキシル基、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル基、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-メチルプロピル基、および3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-2-プロペニル基からなるグループから選択される基を示し、Xは、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、および $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ からなるグループから選択される基を示し、Zは水素原子又はOH基を示すに関するものである。

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

1. 下記一般式で示される化合物、およびこれらの生理学上許容可能な塩。



上記式中、

Rは、 $\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ 、

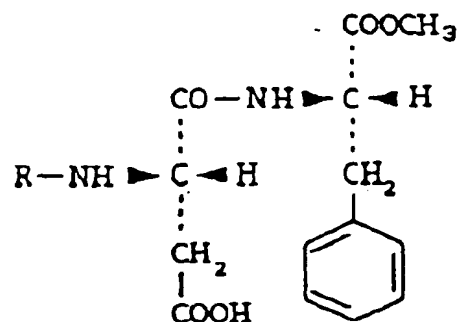
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 、

$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ 、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、3-フェニルプロピル基、3-メチル-3-フェニルプロピル基、3,3-ジメチルシクロペンチル基、3-メチルシクロヘキシル基、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル基、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-メチルプロピル基、および3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-2-プロペニル基からなるグループから選択される基を示し、

Xは、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、および $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ からなるグループから選択される基を示し、

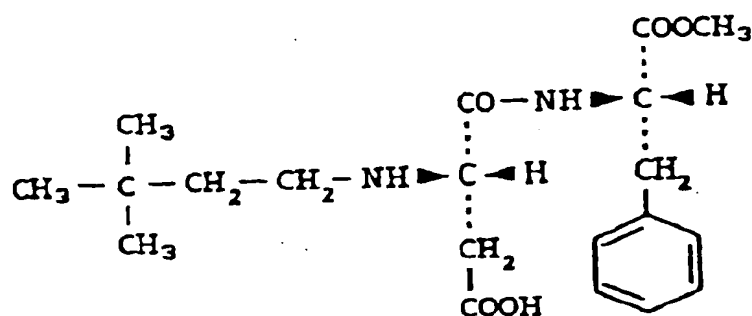
Zは水素原子又はOH基を示す

2. 下記一般式で示されることを特徴とする請求項1記載の化合物。



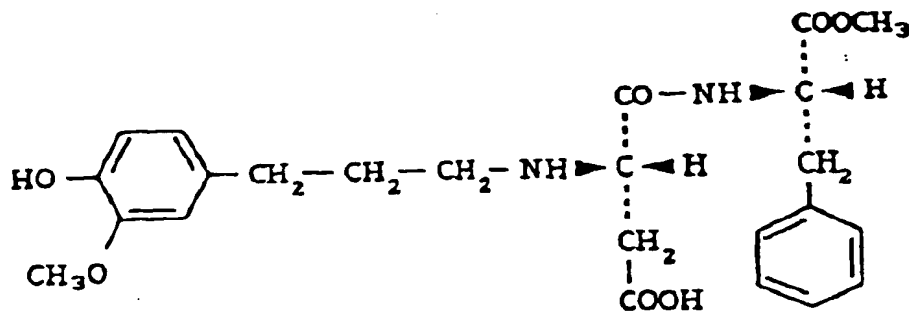
上記式中、Rはクレーム1で限定した通りである

3. 下記一般式で示される



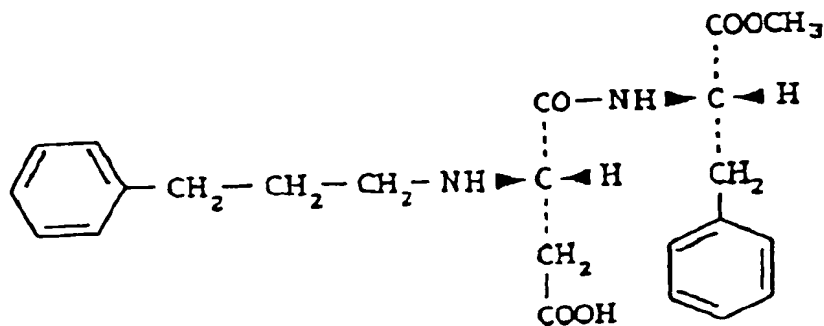
N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルであることを特徴とする請求項2記載の化合物

4. 下記一般式で示される



N-[N-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルであることを特徴とする請求項2記載の化合物。

5. 下記一般式で示される

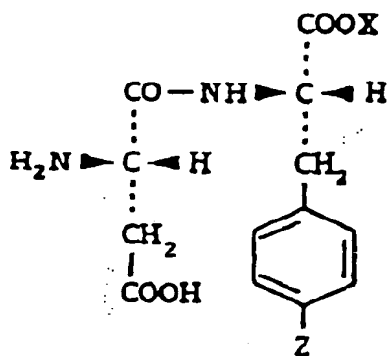


N-[N-(3-フェニルプロピル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルであることを特徴とする請求項2記載の化合物。

6. 甘味料として請求項1に係る化合物の少なくとも1種を含有することを特徴とする甘味を有する化合物。

7. 請求項1に係る化合物の甘味料としての使用方法。

8. 下記構造式を有する化合物



上記式中、XおよびZはクレーム1で限定した通りを、製造すべき化合物のR基に相当するアルデヒド先駆物質またはケトン先駆物質で濃縮し、ついで得られたイミンの本来の位置をシアノほう化水素ナトリウムで還元し、Rを請求項1で限定されている基にすることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

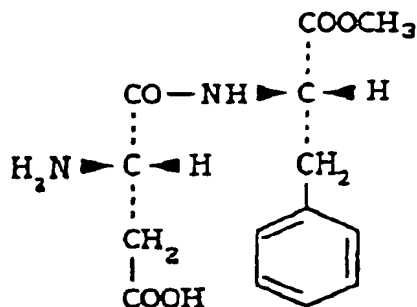
甘味料として有用な新規化合物、およびその製造方法

本発明はアスパルテームから誘導された甘味料として有用な新規な化合物、およびその製造方法に関するものである。

上記新規化合物は種々の製品、特に飲料水、食品、糖菓、ペストリー、チューインガム、衛生製品 (hygiene products)、および洗面用化粧品 (toiletries)、化粧品、薬品、および獣医学上使用する製品等の甘味料として特に有用である。

甘味料を工業規模で使用するには、まず第一に、生産コストを低く抑さえるため甘味力が強いこと、第二に十分な安定性、つまり使用状況で安定である特性を有する必要があるということは周知である。

以下に示す構造式



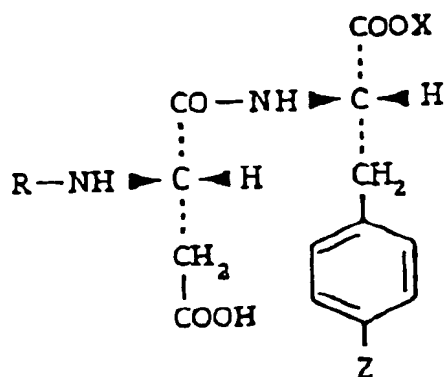
を有し、アスパルテームとして周知である、ジペプチド誘導体 N-L-α-アスパルチル-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルは、現在市販されている甘味料の中でも最も広く使用されている (US 3,492,131)。この化合物の最も有用な性質の一つは、2種の天然アミノ酸、すなわち L-アスパラギン酸および L-フェニルアラニンをベースとした化学構造にある。この化合物の甘味力は比較的弱い、スクロースと比較して、重量比で約 120~180 倍はある。優れた味覚特性を有しているにも関わらず、この化合物は比較的甘味力の弱い化合物と比較して高価であり、かつ甘味料が使用されるある状況下、特に中性媒体では安定性に乏しいという主たる欠点を有している。このため、工業的使用が制限される。

したがって、食料品工業ではそのコストを押さえるために、高い甘味活性を有しかつ少なくともアスパルテーム程度の安定性を有する、特に中性溶媒ではそれより安定性が低いかも知れない、新規な甘味料が強く望まれている。このため、種々の甘味を有するジペプチド類、またはジペプチド類似体が重合されてきた（文献：J.M. Janusz in Progress in Sweeteners, 著者：T.H. Grenby, Elsevier, ロンドン, 1989, 1-46ページを参照）が、従来アスパルテームを除いてそれらの内のどの化合物も、甘味料に望まれているもの、すなわち、優れた味覚特性、使用コストを充分押さえることができる程の高い甘味強度、および充分な安定性を満足させることができなかった。

非常に意外なことに、そしてこれが本発明の基礎をなしているが、あるラジカル、特に好ましくはある炭化水素ラジカルをアスパルテームの遊離アミンに付加することにより、アスパルテームの甘味力を非常に増加せしめることができるということが見いだされた。この方法により、アスパルテームの甘味力は80まで増加し、甘味強度はラジカルRの特別な性質により変化する。この発見は本発明の基礎をなすものである。

N-L- $\alpha$ -アスパルチル-L-フェニルアラニンのエチルエステル、イソプロピルエステル、プロピルエステル、tert-ブチルエステル（US 3,492,131）、およびN-L- $\alpha$ -アスパルチル-L-チロシン 1-メチルエステル（US 3,475,403）にも同様の性質から得られる結果が見受けられた。

本発明の第一の特徴によれば、本出願は下記化合物およびこれらの生理学上許容可能な塩に関するものである。



に記式中、

Rは、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ 、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、3-フェニルプロピル基、3-メチル-3-フェニルプロピル基、3,3-ジメチルシクロペンチル基、3-メチルシクロヘキシル基、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル基、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-メチルプロピル基、および3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-2-プロペニル基からなるグループから選択される基を示し、

Xは、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、および $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ からなるグループから選択される基を示し、

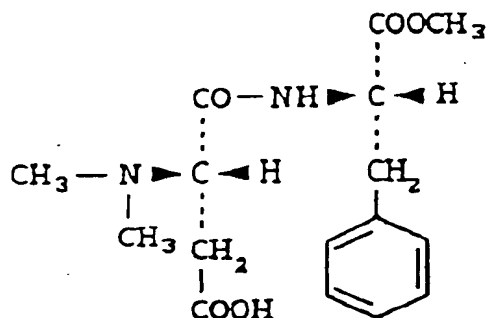
Zは水素原子又はOH基を示す。

強い甘味力を有するN-置換アスパルテーム誘導体は既に従来技術において開示されている。また、ヨーロッパ公報EP-0107597(US4,645,678)は、スクロースの55,000倍以上の甘味力を有するアスパルテームのN-フェニルカルバモイル化合物、またはN-フェニルチオカルバモイル化合物について開示している。しかしながら、これらのN-フェニルカルバモイル基またはN-フェニルチオカルバモイル基と、本発明にかかる化合物のN-炭化水素基とは構造上類似点がない。

他のN-置換誘導体も既に開示されている(例えば、文献:J.M. Janusz, op. cit.を参照)が、これらの化合物と、本発明のN-炭化水素誘導体との間にも構造上の類似関係もない。

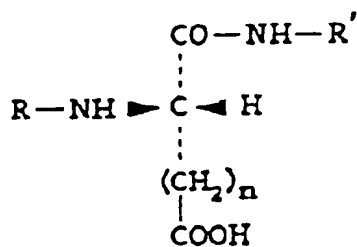
実際、当業者の間には、強い甘味力を有するアスパルテームのN-炭化水素誘導体を探し出すための努力を思いとどまらせるという偏見はある。そのため、文献には、アスパルテームのN-炭化水素誘導体、すなわち以下に示す構造を有す

る N- [N, N-ジメチル-L-α-アスパルチル] - L-フェニルアラニン]  
-メチルエステルのみが開示されている。



この化合物は苦みを有していると述べられている (R.H. Hazurら、J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 2684-2691)。

本発明者らの研究方針は、アスパルテームの N-炭化水素誘導体の甘味特性を総合的に予測できないかという点を調査し、さらに甘味、苦い甘味、苦み、または無味であるアスパルテーム誘導体と非常に類似した構造を有する炭化水素基に着目するというものであった。さらに、EP-0338946 (US 4, 935, 517) 公報において、本出願人は、下記一般式で示される L-アスパラギン酸 (n=1) または L-グルタミン酸 (n=2) の N-炭化水素誘導体について開示している。



上記式中、

R は、飽和又は不飽和の鎖状、環状、またはそれらが混ざった、炭素原子数が

5 から 13 の炭化水素基を示し、

R' は 4-シアノフェニル基、2-シアノピリッド-5-イル基、または 2-シアノピリミジン-5-イル基を示し、

n は 1 または 2 を示す



本発明の化合物は、特にLアスパルチン酸化合物であり、EP-0338946公報に開示された化合物に非類似な構造を有するR'基を有し、そしてその活性は非常に特定されたN-炭化水素基を選択することに依存するという点で、先に例示した従来の化合物とは異なるものである。

本発明者らは構造と活性との関係を研究することにより、従来技術を開示しているEP-0338946公報において最も効果的であるN-炭化水素基とアスパルテームとを組み合わせると、苦みまたは苦い甘味を有する化合物を生ずるという事実に至達した。これは、特に、従来技術を開示する文献において最も強い甘味を生じせしめるが、アスパルテームと組み合わせたときには非常に強い苦みを後味として残すとされているn-ヘプチル基では顕著である。

本発明の特徴的な化合物の安定特性は、食物製造する際の通常の下況下では、アスパルテームと比較して高いということも証明されている。ある食物製造においてアスパルテームの使用が制限されている要因の一つは、中性に近い、つまりpH7付近の溶媒中、例えば、日常食品、ペストリー、または高温加工を必要とする他の食品、例えばチューインガムや練り歯磨きなどでは安定性が非常に低いということから派生しているため、上記利点は重要である。

本発明の化合物、すなわちスクロースの10,000倍の甘味力を有するN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの水溶液(pH7)を70℃で加速エージングさせた結果、半減期は約6時間であった。これに対して、同様の状況下でのアスパルテームの半減期はたったの10分であった。これらの結果から、本発明に係る化合物の安定性は、アスパルテームの36倍であることがわかった。他の化合物についても同程度の結果が得られた。

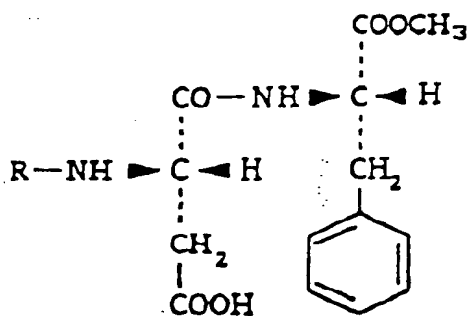
本発明に係る化合物の安定性は、甘味料が最も大量に使用されるソフトドリンクのpHと同程度のpH3付近の酸性溶媒中では、少なくとも高く、もしかしたら高くない、ということも証明されている。

強い甘味力を有するため、アスパルテームと比較して、本発明に係る化合物を食物に使用する場合非常に少量の使用で済むという他の利点を有している。した

がって、アスパルテームの構成要素として存在するとしてしばしば議論される、すなわちL-フェニルアラニンおよびメタノールは、本発明の甘味料を使用する事により、食料品においては非常に減少するであろう。例えば、1リットルのソフトドリンクに添加されている550mgのアスパルテームを、本発明の化合物であるN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの7mgに置き換えることが可能である。つまり、同様の味覚特性を維持すると同時に、消費され易いL-フェニルアラニンおよびメタノールの量を、約80倍に減少させることができる。

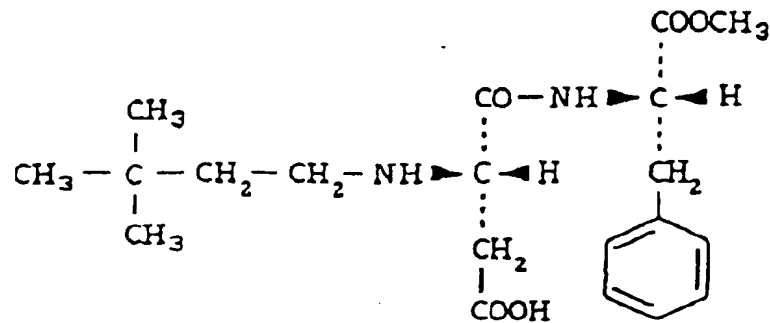
したがって、本発明によれば、スクロースと比較して重量比で約10,000倍以上という非常に強い優れた味覚力を有し、かつアスパルテームと比較して少なくともそれと同程度、又はそれ以上の安定性を有し、そのため食物製造に使用できる可能性を増加させることができる、アスパルテームの新規なN-炭化水素誘導体またはその類似体を提供することができる。

本発明の化合物の中の特に好ましい具体例は以下に示す一般式で示される。

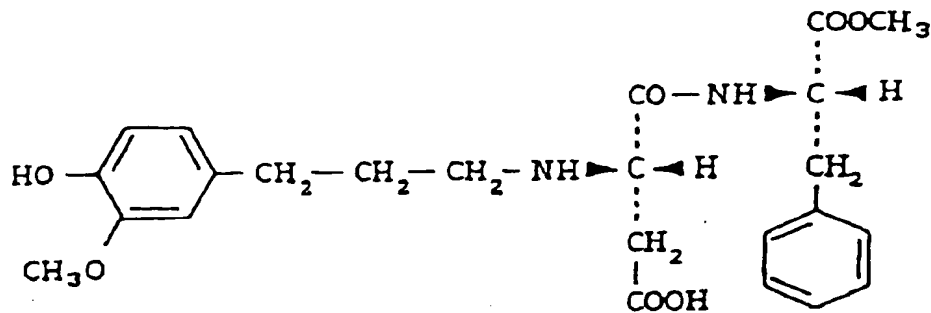


上記式中、Rは先に限定した通りである

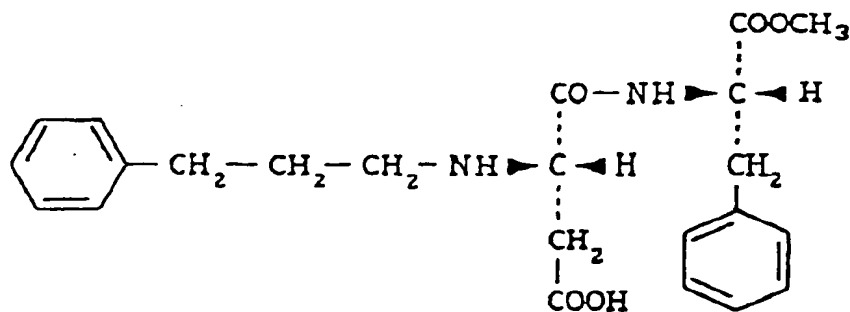
本発明の特に好ましい化合物は、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（下記表1中の化合物6）



または、N-[N-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（下記表 1 中の化合物 18）



または、N-[N-(3-フェニルプロピル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（下記表 1 中の化合物 12）【】



である。

さらに、本発明の化合物は、生理学上許容な無機酸、有機酸又は塩とすることも可能であり、そのようにすることにより溶解度を増加させることができる。こ

れらの化合物は、塩酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、またはマグネシウム塩であることが好ましい。

本発明の第二の特性によれば、本発明は、甘味料として使用される化合物に関するものであり、先に例示された化合物の少なくとも1種は甘味組成物として含有される。また、本発明の第二の特性によれば、本発明は、先に参照した種々の製品に甘味を与えることを目的とした本発明の化合物の使用に関するものである。

本発明の甘味料は、甘味を与えるべき食品であるならどのような食品にでも添加することができる。しかも、所望の甘味レベルを達成できる充分な割合で添加することができる。甘味料の最適な使用濃度は、例えば甘味料の甘味力、貯蔵状況、使用方法、特に添加される製品の組成、および甘味の所望レベルなどの種々の要因に依存する。資格者は、ルーチンの感覚分析を行うことによって、食料品を得るための甘味料の最適濃度を容易に決めることができる。本発明の甘味料は甘味料の甘味に依存して、食料品1リットル又は1kgに対して0.5mgから50mgの割合で一般に添加される。食料品が濃縮物である場合には当然多量の甘味料を含有しており、最終的に使用する状況に合わせて希釈される。

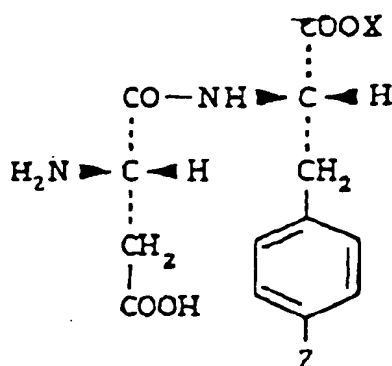
本発明の甘味料は、製品に甘味を与えるために純粋な形態で添加される。しかしながら、それらが強い甘味力を有しているため、一般に、好ましいキャリア又はバルキング剤と混合されている。

上記キャリア又はバルキング剤としては、ポリデキストロース、スターチ、マルトデキストリン類、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、および他のセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ペクチン類、ガム類、ラクトース、マルトース、グルコース、ロイシン、グリセロール、マンニトール、ソルビトール、ビカルボン酸ナトリウム、リン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸、安息香酸、ソルビン酸、およびプロピオン酸、およびそれらのナトリウム塩、カリウム塩、およびカルシウム塩、およびそれらと同等の化合物から選択されるものが好ましい。

本発明に係る甘味料は、甘味料単体として、またはスクロース、コーンシロップ、フルクトース、スイートジペプチド誘導体または同類体（アスパルテーム、アリテーム）、ネオヘスペリジン、ジヒドロカルコーン、水素化イソマルチュロ

ース (hydrogenated isomaltulose)、ステビオサイド、Lシュガー、グリシリジン、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、アセスルフェイム (acesulfame)、サッカリン、およびそれらのナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、およびカルシウム塩、シクラミン酸、およびそのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、スクラロース、モネリン、タウマチン、およびそれらと同等の化合物などの他の甘味料と組み合わせて食料品に添加することもできる。

本発明の化合物は、既に関示した文献に記載された種々の方法で製造することができる。したがって、本発明の第三の特徴によれば、本発明は好ましい製造方



を有する化合物を、R基の先駆物質であるアルデヒド化合物又はケトン化合物で濃縮する工程からなる方法である。濃縮によって形成される中間体であるイミンは、本発明の化合物を直接得るために、選ばれた還元剤、例えばシアノほう化水素ナトリウムで本来の位置が還元される（文献：Chemistry letters 1984、441-444、著者：Ohfune et al.に記載されている還元性N-モノアルキル法）。

本発明の化合物において、R基は  $(CH_3)_3CCH_2CH_2$  であり、例えば式  $(C_{11}H_{23})_3CCH_2CHO$  で表されて一般にアルデヒド先駆物質として使用されている3,3-ジメチルブチルアルデヒドから得ることができる。

本発明の化合物は、アスパルテームまたはその類似体から直接得ることができるということに注意すべきである。アスパルテーム誘導体を念頭におく限り、ア

スパルテームは現在では完全に合成できる商業上の製品であるため、これは特に有用な利点である。

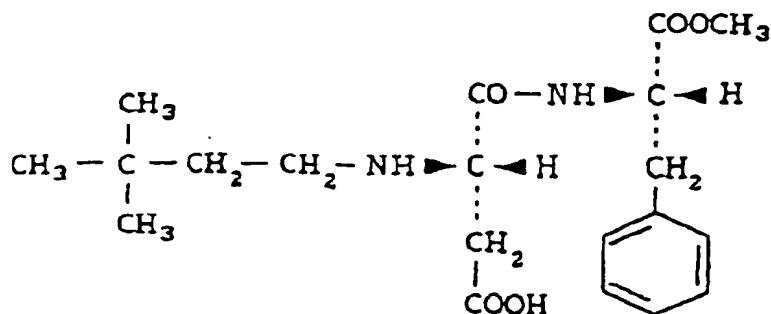
酸又は塩の形態である本発明に係る化合物は、再結晶又はクロマトグラフィ等の標準的な技術により精製することができる。これらの構造および純度は、通常の技術（薄相クロマトグラフィ、高圧液体クロマトグラフィ、赤外線分光測定、核磁気共鳴、元素分析）によりチェックすることができる。

本発明における方法、およびそれにより得られる利点は、以下に示す実施例によってより明らかになるであろう。

以下に示す実施例において、先に述べた化合物の甘味力は8人の経験者のチームにより評価された。この評価は、種々の濃度の水溶液とした化合物の味と、2%、5%、または10%のスクロース対照液と比較することにより行われた。スクロースと比較したテスト化合物の甘味力は、同じ甘味強度であるテスト化合物とスクロースとの重量比、つまりテスト化合物の溶液の甘味強度と、スクロースの対照溶液との甘味が多くの経験者が同じであると判断したときに一致する。

高速液体クロマトグラフィ（HPLC）を使用して、70℃、酸性（磷酸塩、pH 3）溶媒下または中性（磷酸塩バッファー、pH 7）溶媒下での加速エージング後に残った製品定量することにより、本発明の化合物およびアスパルテームの安定度を測定した。テスト化合物の安定度は半減期（50%減成）により評価された。

予備実施例にある、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（下記表1中の化合物6）は下記構造式



を有しており、以下のように合成することができる。

まず、市販されている3,3-ジメチルブチルアルデヒド4g（39.8mmol）を、アスパルテーム10.6g（36.2mmol）とメタノール50cc

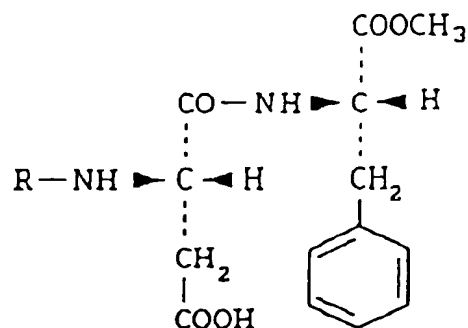
m<sup>3</sup>中のシアノほう化水素ナトリウム 1.6 g (25.3 mmol) とからなる混合物に添加した。得られた溶液を室温で 24 時間攪拌し、真空下で乾燥させて濃縮した。pH がほぼ中性になるまで塩酸 1 N 水溶液に残渣を溶解させた。粘性沈澱物をろ過して取り出し、真空下で乾燥させた。その後、エタノール/水混合物 (1/1) またはアセトニトリルにより再結晶することにより、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン L-メチルエステル 9 g (収率: 62%) を得た。

得られた化合物の甘味力を、スクロースの 2%、5%、そして 10% 溶液と比較したところ、重量比でスクロースの甘味の約 10,000 倍に相当した。

アスパルテームと比較したところ、得られた化合物 7 mg/リットル水溶液の甘味強度がアスパルテームの 550 mg/リットル溶液の甘味強度と同程度であった。つまり、得られた化合物の甘味はアスパルテームの甘味の約 80 倍に相当する。

表 1 に示される測定結果は、先に説明した方法と同様の方法でアスパルテームから得られた本発明に係る他の化合物の甘味力を示している。この測定結果は、当業者には容易に理解できるであろう。甘味は、スクロースの 2% 溶液を基準として評価された。

表 1



No.	R	甘味力
1	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	400
2	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	500
3	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$	1 300
4	$(R, S) - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	900
5	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$	2 000
6	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$	10 000
7	シクロヘキシル	800
8	シクロヘプチル	900
9	シクロオクチル	1 000
10	シクロペンチルメチル	1 500
11	シクロヘキシルメチル	800
12	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	1 500
13	$(R, S) - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	1 200
14	3,3-ジメチルシクロペンチル	150
15	$(R, S) - 3\text{-メチルシクロヘキシル}$	1 000
16	3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル	1 000
17	$(R, S) - 2\text{-ヒドロキシシクロヘキシル}$	800
18	$(3\text{-OCH}_3, 4\text{-OH})\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	2 500
19	$(3\text{-OCH}_3, 4\text{-OH})\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2$	2 000
20	$(R, S) - (3\text{-OCH}_3, 4\text{-OH})\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	500
21	$(R, S) - (3\text{-OCH}_3, 4\text{-OH})\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)$	500

一般式で示される更なる実施例である。N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味力はスクロースの甘味力の2000倍であり、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルの甘味



力は、スクロースの4000倍である（スクロースの2%溶液との比較）。

添付されている図1は、アスパルテーム（直線a）と比較した、本発明のいくつかの化合物である上記表1中の化合物2、5、6（それぞれ直線b、c、d）の安定性を示すグラフである。このグラフは、70℃、酸性pH3溶媒下での1g/リットルの濃度のそれぞれ溶液を加熱して加速エージングすることにより得られた結果を示す。この実験状況下では、アスパルテームの半減期は約24時間であり、これに対して本発明の化合物らの半減期は、化合物2は約35時間、化合物5は96時間、そして化合物6は55時間であり、アスパルテームの安定度の4倍以上であった。

添付されている図2は、アスパルテーム（直線a）と比較した、本発明のいくつかの化合物である上記表1中の化合物2、5、6（それぞれ直線b、c、d）の安定度を示すグラフである。このグラフは、70℃における酸性pH7溶媒下での1g/リットルの濃度のそれぞれ溶液を加熱して加速エージングすることにより得られた結果を示す。この実験状況下では、アスパルテームの安定度は非常に低く（約10分）、これに対して本発明の化合物らの半減期は、化合物2は約4時間15分、化合物5は10時間、そして化合物6は6時間であり、アスパルテームの安定度の60倍以上であった。

【图 1】

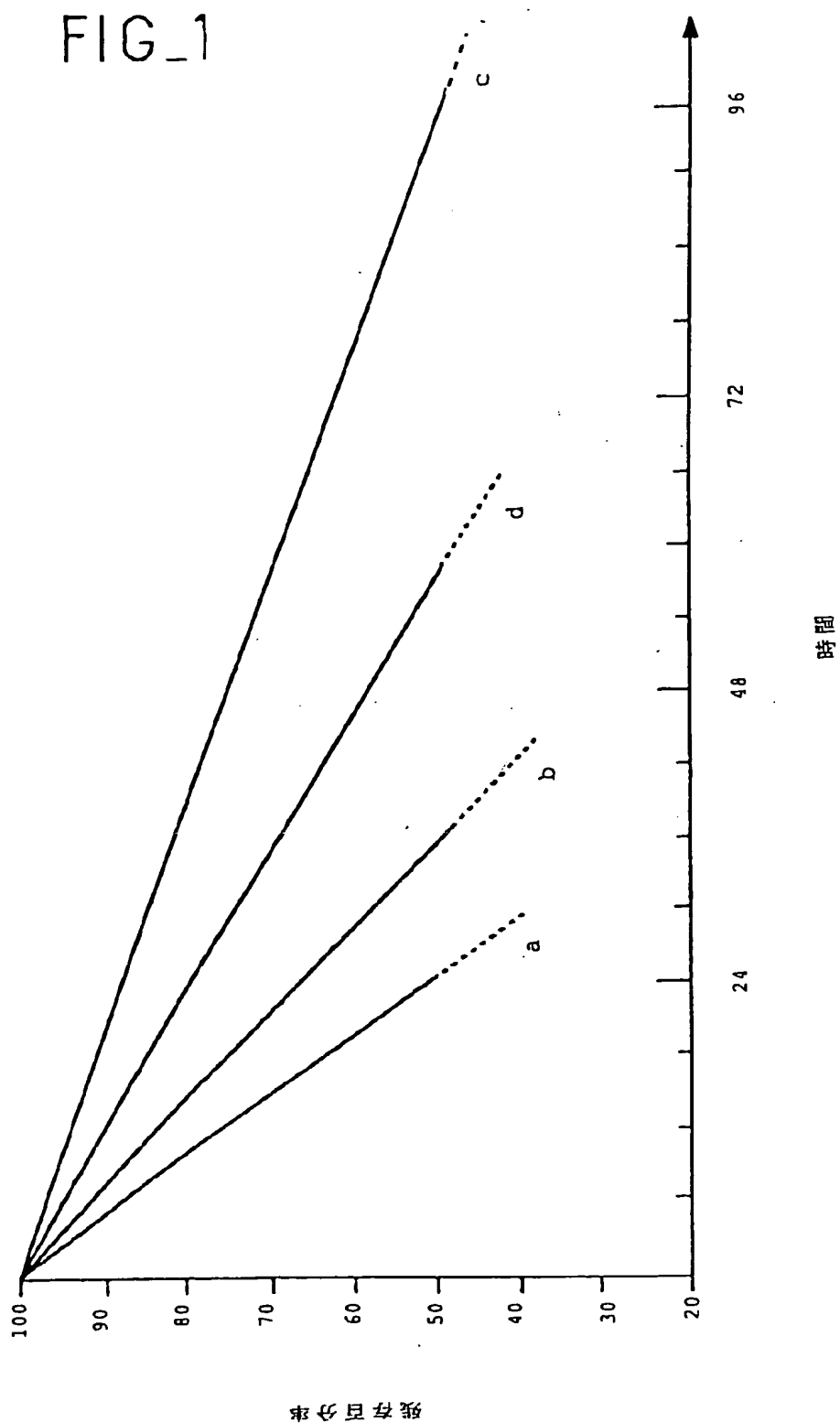


图 1：比较安定性 (pH 3、70°C)

〔圖 2〕

FIG\_2

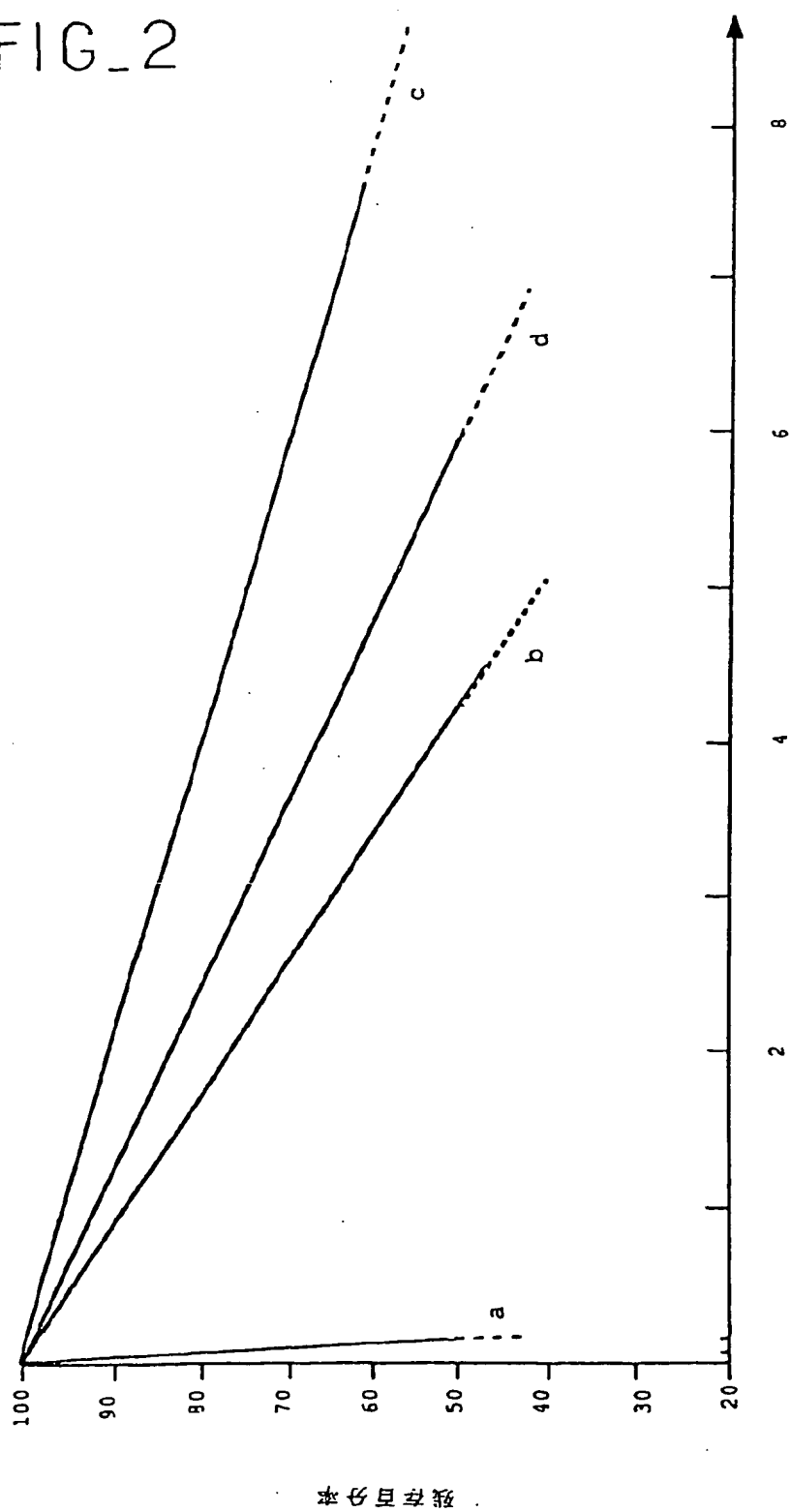


圖 2：比較安定性 (pH 7、70°C)

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No  
PCT/FR 93/01103

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 C07K5/06 A23L1/236

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 5 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Origin of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF ENZYME INHIBITION vol. 5, no. 2, 1991 pages 133 - 149 A. PATEL ET AL. 'Novel Inhibitors of Enkephalin-Degrading Enzymes III: 4-Carboxymethylamino-4-Oxo-3 (Phenylamino) Butanoic Acids as Enkephalinase Inhibitors' * table II, compounds 16 and 17 * see page 139, last paragraph - page 140, paragraph 1 see page 141, paragraph 7 - page 142, paragraph 1 ---	1-3
A	EP,A,D 334 236 (MITSUI TOATSU CHEMICALS, INC.) 27 September 1989 see page 4, line 16 - line 17; claims --- -/--	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 1994

Date of mailing of the international search report

22-02-1994

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

FUHR, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 93/01103

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 338 946 (UNIVERSITE CLAUDE BERNARD) 25 October 1989 cited in the application see claims; examples ---	1-10
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY vol. 91, no. 10, 7 May 1969, WASHINGTON, DC US pages 2684 - 2691 R.H. MAZUR 'Structure-Taste Relationships of Some Dipeptides' cited in the application see page 2685, right column, paragraph 3; table VI ---	1-10
A	EP,A,0 107 597 (UNIVERSITE CLAUDE BERNARD) 2 May 1984 cited in the application see claims; examples -----	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 93/01103

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0334236	27-09-89	JP-A- 1242597	27-09-89
		JP-A- 1283282	14-11-89
		JP-A- 1283283	14-11-89
		JP-A- 1313497	18-12-89
		JP-A- 2015095	18-01-90
		JP-A- 2019371	23-01-90
		JP-A- 2019372	23-01-90
		JP-A- 2032096	01-02-90
EP-A-0338946	25-10-89	FR-A- 2630304	27-10-89
		JP-A- 2013355	17-01-90
		US-A- 4935517	19-06-90
EP-A-0107597	02-05-84	FR-A- 2533210	23-03-84
		AU-B- 562104	28-05-87
		AU-A- 1916583	22-03-84
		CA-A- 1244007	01-11-88
		JP-A- 59073559	25-04-84
		US-A- 4645678	24-02-87

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG  
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA,  
CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, L  
V, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU  
, SD, SK, UA, UZ, VN

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**